

福井大学平成22年度重点研究「競争的配分経費（若手研究者支援）」

## 外部刺激可動性分子カプセルの創製

研究代表者： 徳永 雄次（工学研究科・准教授）

概 要	分子カプセルは、内部の独立した空間に単 - 複数個のゲスト分子を選択的に取り込むことが可能であり、学術的興味やデバイスとしての利用面から大変注目されている。本研究では、外部からの刺激によって可動する機械的な結合を組み入れることで、目的に応じ認識能を変化させることのできる新しい分子カプセルを設計しその合成を検討した。その結果、C <sub>3</sub> 対称カプセルの合成は達成されなかったが、その前駆体が液性に応じ多状態に変化することを見出し、高密度デバイス素子としての可能性を示すことができた。一方、C <sub>2</sub> 対称カプセルにおいては、核となる部位にカリックスアレンを用い、また機械的な結合部位にクラウンエーテルとアンモニウムとの水素結合を用いることでカプセル構造が形成され、同時に液性変化に対する非カプセル化についても確認できた。
関連キーワード	分子カプセル、ロタキサン、酸・塩基応答、分子認識

### 研究の背景および目的

**背景：**ナノテクノロジーの進歩に伴い、デバイス等の軽量化と小型化が実現されている。化学の分野においては、さらに小さな数ナノスケール（分子レベル）での分子の配列や動的挙動に興味を持たれ、これらを制御することによる機能化の検討も行なわれ、デバイス等への応用も期待されている。そのような状況下、いわゆる‘分子カプセル’が注目を集めている。その理由は、カプセル内部の独立した空間に単数から複数個のゲスト分子を選択的に取り込むことが可能となり、カプセル内部の分子が通常（バルクで存在）の場合と異なる性質を持つためであり、さらにその相違についての信号を外部から検出できるためである。分子カプセルが開発された当初は、共有結合を介し完全に外界から遮断された空間を持つカプセルが合成され、不安定な化合物の物性測定等に利用された。その後、複数のユニットを分子間力（非共有結合）によって組み上げたカプセルへと展開されている。非共有結合カプセルでは、カプセル内へのゲストの可逆的な取り込みと放出が可能であるため、化学反応場としての利用や、レドックス活性を持つ分子の配列等、様々な機能化が報告されており、その応用も期待されている。また一方で、非共有結合カプセルの基礎的な研究も注目されている。例えば、カプセル内部とゲスト分子との相互作用やその熱力学、内部空間でのゲスト分子の物性変換など、隔離されたカプセル内部での特徴的な性質である。さらに、速度論的な研究も観測されて

いる。カプセル内部でのゲスト分子の動的挙動やカプセル内孔への取り込みとその放出、またカプセル自体の形成速度に関する事例がその代表例である。

**目的：**上述したように非共有結合カプセルでは、様々な機能化や、興味ある現象が観測されているにも拘らず、カプセル形成と解離、またカプセル形成に伴うゲスト分子の包摂は、用いた分子間力に対する溶媒や温度に依存しており、目的に応じたゲストの包摂・放出の制御が困難である。そこで本研究では、外部刺激によって可動する部位を分子カプセルに組み込み、ゲスト分子の取込みと放出の制御を目的に応じ行い、新たな機能を分子カプセルに付与するものである。その達成は、数ナノスケールでの分子運動のコントロールを外部刺激によって制御する高度なナノ技術を生むことや、新発想による分子マシンのシステムを開発する学術的な意義に加え、本カプセルの薬剤抱合と放出による次世代ドラッグデリバリーシステム（DDS）への展開が見込まれる。

そこで、本研究の実現の鍵となる可動する部位に、機械的な結合（そろばんの玉と軸のような関係の結合）を用いて分子カプセルを合成する。また外部からの刺激には、液性変化（酸-塩基応答）を活用することで、目的に応じ（カーテンを開け閉めするように機械的な結合をスライドさせ）ゲストの取込みと放出の制御が可能な新規分子カプセルの創製を行なう。

### 研究の内容および成果

上述した分子カプセルの設計を行なった。ゲスト分子を包摂する空孔を内部に持たせるため、①C<sub>3</sub>対称カプセル（**1**）、②カリックスアレンを認識部とするC<sub>2</sub>対称カプセル（**2**）、さらに③環部をカリックスアレンに配したC<sub>2</sub>対称カプセル（**3**）を

考案した（図1）。また、機械的な結合部位には、我々が開発している部位、即ち直線状部に第二級アルキルアミンとアニリン部を組み込み、環状部にはクラウンエーテルを利用し、それらの水素結合を利用する。まず、カプセル**1**については、ベ

ンゼンの 1,3,5 位に上記した異なる 2 種のアミンを配し、また環部にはジベンゾ[24]クラウンを設計し、その前駆体となる **1a** の合成まで達成した (図 2)。続いて **1a** の酸-塩基応答の確認するために、まず、**1a** を重アセトニトリル-重メタノール (9:1) に溶解し、その溶液を中性状態で核磁気共鳴を用いて測定したところ、第 2 級アミンがアンモニウムとして存在し、全ての環部がアンモニウム上に存在した。本溶液に、過剰量の  $t\text{BuOK}$  を添加し塩基性としたところ、環部がアニリン上にすべて移動した。また、弱酸を加えることで環部の移動が可逆的に行なえることも確認した。一方、酸としてトリフルオロメタンスルホン酸を加えた場合には、プロトン化して生成したアニリニウム上へ一部の環部が位置を移し、3 個の機械的な結合部の液性変化に対する連動的な移動が観測された。これらの現象は、1 分子での液性変化に対する複数状態変化 (最大で 7 状態変化) であるため、**1a** の新たなデバイスとしての可能性を示すものである。

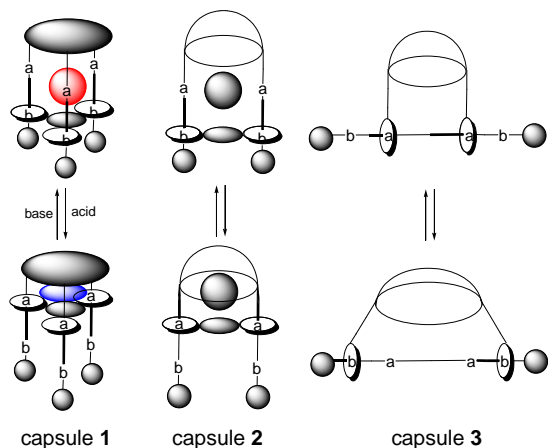


図 1. 設計・合成検討した分子カプセルの模式図

一方、 $C_2$  対称カプセル **2** についてはカリックス[4]アレンを核とし、様々な化合物合成を検討したが、現在までにそれらの合成が達成できなかった。今後は、カリックスアレンと環部との形状や結合

長を再検討し、分子計算等で新しいカプセル合成を行う予定である。

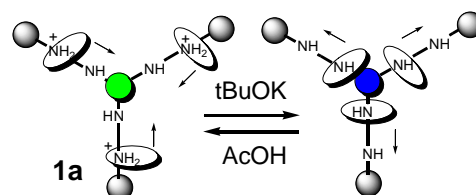


図 2. 素子 **1a** の多状態変換の模式図

続いてカプセル **3** の合成を検討した。まず、文献記載の方法を用いてカリックス[4]アレンを合成し、その後、24 員環クラウンエーテルをアミド結合にて 2 個導入し前駆体 **3a** へ導いた。次いで **3a** の 2 個のクラウン環と、1 個の直線状分子とによる 2 個の機械的結合を形成させるため、図 3 に示したように認識部間の距離の異なるジアンモニウム塩 **4** を用い、カプセル化の検討を実施した (図 3)。その結果、アンモニウム部間に炭素原子が 3 及び 4 個存在する場合 (**4a** 及び **4b**) に、高比率でカプセル **3b** が形成していることが、核磁気共鳴にて観測され、また塩基性ではカプセルが形成されないことも確認できた (図 3)。

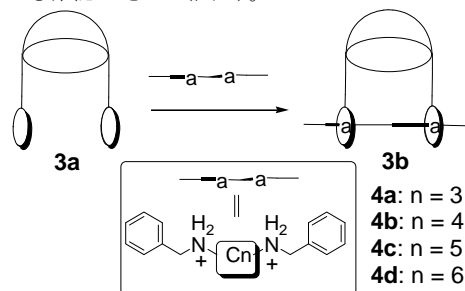


図 3. 分子カプセルの形成

今後、機械的な結合を強固にしたカプセルを合成し、外部刺激として酸と塩基を用いカプセル内部へのゲスト分子の取り込みとその放出挙動について観測する予定である。

## 本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

### 「主な発表論文等」

- 1 “Electrochemical properties of 3,5-diphenylaniline units encapsulated within a crown ether. Effects of the macrocycle’s aromatic functionality and ring size” Y. Tokunaga, T. Iwamoto, S. Nakashima, E. Shoji, R. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 240-243.
- 2 “Three-state molecular shuttles operated using acid/base stimuli with distinct outputs” Y. Tokunaga, M. Kawabata, N. Matsubara, *Org. Biomol. Chem.*, submit.

その他学会発表 6 件。

また、上述した①多段階スイッチ可能なデバイスに関する研究、②分子カプセルの合成に関する研究、の 2 点については、今後データを付け加え、成果を論文として発表する予定である。

### 「特記事項」

特になし

### 「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

今後申請予定の競争的資金

- 研究成果最適展開支援事業 (A-STEP)、研究代表、高密度デバイスの創製に関する研究
- その他の財団研究助成も研究代表で申請予定。